UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

ANNÉE 1972

N° 34

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

FERRIÈRE Jean-Marc
Né le 11 Février 1946, à Tulle (Corrèze).

Présentée et soutenue publiquement le

LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DES TROUBLES DUS AUX ARTÉRIOPATHIES CÉRÉBRALES. A PROPOS DE L'EXPÉRIMENTATION D'UN NOUVEAU VASO-RÉGULATEUR.

Président : Mr. BOUVIER, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1972

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

ANNÉE 1972 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

FERRIÈRE Jean-Marc

Né le 11 Février 1946, à Tulle (Corrèze).

Présentée et soutenue publiquement le

LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DES TROUBLES DUS AUX ARTÉRIOPATHIES CÉRÉBRALES. A PROPOS DE L'EXPÉRIMENTATION D'UN NOUVEAU VASO-RÉGULATEUR.

Président : Mr. BOUVIER, Professeur

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je remercie

Monsieur le Professeur BOUVIER

pour l'aide apportée
à la préparation de
cette thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543516_0140

LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES TROUBLES DUS AUX ARTERIOPATHIES CEREBRALES A PROPOS DE L'EXPERIMENTATION D'UN NOUVEAU VASO-REGULATEUR.

Les artériopathies et les accidents vasculaires cérébraux constituent un problème auquel le médecin est confronté tous les jours. Aussi trouve-t-on, sur le marché des médicaments, une foule de produits à action soi-disant vaso-régulatrice cérébrale.

Ayant eu l'occasion d'être au contact de l'expérimentation d'un nouveau produit de ce type, nous nous sommes intéressé aux apports nouveaux concernant la circulation cérébrale, sur les plans physiologiques, physio-pathologiques, et aux conséquences thérapeutiques qui en découlent éventuellement. Nous avons ainsi essayé de définir les critères d'efficacité d'une médication vasculaire cérébrale. L'expérimentation détaillée que nous rapportons ensuite s'intègre dans ce cadre.

Nous commencerons par une rapide

DESCRIPTION ANATOMIQUE DU RESEAU VASCULAIRE CEREBRAL.

De chaque côté, deux artères assurent la vascularisation : la carotide interne, née de la carotide primitive, et la vertébrale, née de la sous-clavière.

- La carotide interne monte dans la région cervicale, pénètre dans le crâne par le canal carotidien, et après un trajet intrapétreux, puis intracaverneux, elle se divise en deux branches terminales : les artères cérébrales antérieure et moyenne.

- La vertébrale monte dans la région cervicale en se rapprochant du rachis, emprunte entre C_6 et C_2 le canal transversaire, contourne l'articulation atloïdo-occipitale, pénètre dans le crâne par le trou occipital et se joint à la vertébrale du côté opposé, sur la lame basilaire. Ainsi est formé le tronc basilaire, en avant de la région bulbo-protubérantielle ; il se divise en deux branches terminales : les artères cérébrales postérieures.

Notons, dès ce niveau, l'existence d'anastomoses :

- antérieures, entre l'artère ophtalmique (collatérale de la carotide interne), la terminaison nasale de l'artère faciale, et les branches ethmoïdales de l'artère maxillaire interne (collatérale de la carotide externe).

- postérieures, entre les branches musculaires de l'artère vertébrale et celles de l'artère occipitale (collatérale de la carotide externe).

Les branches terminales des artères carotides internes et du tronc basilaire s'unissent pour former le polygone de Willis. Cet heptagone comprend l'artère communicante antérieure, unissant les

deux cérébrales antérieures, les deux communicantes postérieures joignant ces dernières aux deux cérébrales postérieures.

Mais souvent cette disposition subit des variations, dont on conçoit l'importance pour un bilan pré-opératoire par exemple. Une intervention au niveau d'une carotide risque d'avoir des conséquences désastreuses en cas d'anomalie anatomique. Les plus courantes de ces variations sont les suivantes :

- l'artère communicante antérieure peut être très volumineuse, alors que l'artère cérébrale antérieure est très réduite. L'inverse se voit également.

- l'artère communicante postérieure est parfois très volumineuse ; lorsque son volume dépasse nettement celui de l'artère cérébrale postérieure, cette dernière paraît naître du système carotidien.

Les artères cérébrales partant du polygone de Willis sont unies en superficie par un fin réseau d'artérioles corticales.

Il est important de distinguer deux territoires d'irrigation artérielle : un territoire périphérique, où la pression est relativement basse, et un territoire profond de haute pression. Le territoire superficiel dépend des 3 grandes artères cérébrales, alors que le territoire profond (comprenant notamment les noyaux centraux) dépend des branches basilaires des artères cérébrales et aussi des artères choroïdiennes.

Il ne semble pas exister entre les deux systèmes artériels d'anastomoses de grande valeur fonctionnelle. Pour certains (LAZORTHES), la zone située entre les deux territoires serait particulièrement exposée aux accidents vasculaires en cas de modification brutale des pressions.

Après ce bref rappel anatomique, nous allons essayer de rassembler les idées actuelles sur LA PHYSIOLOGIE DE LA CIRCULATION CEREBRALE.

Voyons d'abord LES MOYENS D'ETUDE.

C'est là que sont apparues des méthodes très modernes auxquelles on doit les connaissances récentes sur ce sujet.

En effet, les moyens traditionnels (observation directe des vaisseaux cérébraux après trépanation, examen ophtalmologique des vaisseaux rétiniens, et même l'artériographie cérébrale), s'ils offrent un intérêt considérable en clinique, ne peuvent apporter que des renseignements très limités au physiologiste. En fait actuellement deux méthodes principales sont à la disposition des hémodynamiciens : les méthodes de clearance isotopique et les méthodes de clearance thermique, qui permettent de mesurer le débit sanguin cérébral.

= Les méthodes isotopiques :

découlent des techniques de KETY et SCHMIDT (1945) qui évaluaient le débit cérébral grâce à un gaz inerte (le protoxyde d'azote). Ce gaz servait d'indicateur diffusible dans le cerveau, après injection intracarotidienne. On attendait que soit réalisé un équilibre de saturation cérébrale, donc un équilibre entre les pressions partielles à l'entrée et à la sortie (sang artériel et sang veineux). On pouvait alors calculer le débit grâce au principe de FICK :

$$Q = \frac{\quad}{C_A - C_V}$$

où Q = quantité du métabolite consommée

C_A = concentration artérielle

C_V = concentration veineuse.

On obtient ainsi un chiffre de débit cérébral pour un poids déterminé de substance, en général 100 grammes.

En 1955, LARSEN et MUNK perfectionnèrent cette technique, non dans son principe, qui reste inchangé, mais dans sa réalisation pratique : l'emploi du krypton 85 permet une pratique plus aisée grâce à l'enregistrement précis de sa radio-activité.

En 1963, GLASS et HARPER emploient un émetteur γ pur, le Xénon 133, dont l'activité peut être suivie à travers le scalp par un détecteur, ce qui permet des mesures de débit dans des régions limitées du cerveau. On peut même, en étudiant la pente des courbes obtenues, définir des chiffres moyens de débit concernant la substance blanche et la substance grise.

Les progrès technologiques récents comprennent la possibilité d'enregistrements multiples simultanés, le traitement des résultats par ordinateur.

Toutes ces méthodes font appel à l'injection intracarotidienne du produit. Les essais de méthode atraumatique par inhalation du produit ont le défaut majeur de mettre en cause la circulation générale, et malgré les facteurs de correction les résultats sont entachés d'une trop grande imprécision.

Signalons les travaux de LAZORTHES et de l'école de Toulouse concernant l'injection intraparenchymateuse de Xénon 133 au cours d'interventions neuro-chirurgicales.

= Les méthodes thermiques reposent sur deux principes :

1- La résistance ohmique de certains semi-conducteurs varie en fonction de la température.

2- La conductibilité thermique d'un tissu dépend du débit sanguin à son niveau.

Le débit sera donc apprécié par la mesure des variations de résistance d'une thermistance. Des mises au point successives ren-

dent actuellement cette technique sensible et fidèle (MAMO et SEYLAZ).

Voilà donc les deux principaux types de méthodes employés ; il faut remarquer qu'ils se complètent, puisque la méthode de clearance isotopique permet un enregistrement quantitatif mais discontinu, alors que la méthode de clearance thermique donne un enregistrement continu, mais qualitatif.

Les mesures du débit sanguin lors d'expérimentations sont couplées avec des dosages sanguins et notamment les différences artério-veineuses en lactates, pyruvates, pH, pCO_2, PO_2, qui permettent de connaître les variations métaboliques cellulaires.

De même, la méthode thermique en continu permet de suivre sur les feuillets d'un électro-encéphalogramme les variations du débit au cours de l'attention, du sommeil, etc... (MAMO et SEYLAZ).

Regroupons maintenant LES DONNEES DE BASE SUR L'HEMODYNAMIQUE CEREBRALE, acquises grâce aux techniques que nous venons de décrire :

= Le débit sanguin

cérébral chez l'homme est d'environ 52-53 cc par minute pour 100 g de cerveau, soit environ 500 à 700 cc par minute. Ce chiffre classe le débit cérébral en position moyenne dans l'organisme, puisque, s'il est supérieur au débit musculaire (27 cc/min./100 g), il est égal au débit hépatique (57 cc/min./100 g), mais inférieur à celui de la plupart des glandes endocrines, et très inférieur à celui du myocarde (100 cc/mn/100 g) et du rein (400 cc/min./100 g).

Mais la caractéristique essentielle de ce débit est sa stabilité, même en cas de variations du débit sanguin global. HARPER, en 1965, au cours d'expérimentations plus complexes, a vérifié que, pour une Pa CO_2 normale, des variations de la pression artérielle très

importantes (de 8 à 18 de maxima) ne modifiaient pas le débit cérébral.

On sait que le débit est la résultante de deux facteurs opposés : la pression de perfusion cérébrale, ou plutôt son gradient (en rapport avec la pression artérielle), et la résistance vasculaire à l'écoulement. Il est surprenant de constater (mais ce fait est connu depuis longtemps : MAGITOT, 1919) que ce débit si remarquablement stable dépend de facteurs au contraire facilement variables :

- La pression de perfusion varie en effet avec la pression générale, mesurable à l'humérale, mais sans parallélisme : ainsi, lors des à-coups tensionnels, la pression cérébrale varie bien plus que l'humérale ; une injection d'adrénaline intraveineuse peut élever la tension rétinienne de 80 %, alors que la tension humérale ne s'élèvera que de 20 % ; à l'inverse, une injection d'histamine peut annuler la tension rétinienne, alors que la tension humérale est encore appréciable.

On conçoit l'importance de ces notions pour la pathologie : c'est au niveau du cerveau que les troubles cardio-vasculaires (hypertension, collapsus, surtout à-coups tensionnels) retentiront si les mécanismes régulateurs du débit cérébral sont débordés.

- Quant à l'autre facteur régissant le débit, la résistance vasculaire, elle varie en fonction inverse de la pression de perfusion. Elle est liée en premier lieu au calibre même du vaisseau concerné, mais aussi à la viscosité sanguine, à la pression intracrânienne, et au tonus des vaisseaux. C'est là que nous voyons apparaître le rôle de la vaso-motricité vasculaire.

Les autres données hémodynamiques sont :

= La consommation en oxygène : 3,4 cc/min./100 g., soit le tiers de celle du coeur et la moitié de celle du rein. Mais la masse cérébrale est telle que la consommation totale représente 20 % de celle de tout le corps.

= La consommation en glucose : 5 à 6 mg/min./100 g, soit 60 % de tout le sucre fourni par le foie.

La circulation concernant la substance grise est cinq fois plus importante que celle de la substance blanche.

La conclusion qui s'impose à partir de ces données est que le cerveau, pour maintenir la stabilité de son débit, doit disposer d'une régulation qui [illegible] DE LA CIRCULATION GENERALE.

Le mécanisme même de cette régulation prête même actuellement à controverse ; deux théories existent, qui sont vraisemblablement complémentaires : la théorie nerveuse et la théorie humorale.

= La théorie nerveuse :

a de nombreux détracteurs ; il semble cependant exister un système comportant des afférences vers des formations régulatrices du tronc cérébral, à partir de données pressives et biochimiques sanguines, et des efférences neuro-végétatives modifiant le calibre des vaisseaux cérébraux. Cependant, on sait très peu de choses sur les voies de transmission et les modalités de fonctionnement de ce système.

= La théorie humorale :

acceptée par tous, serait pour certains le seul mode de régulation ; en fait, les deux doivent coexister :

La teneur en CO_2 joue un rôle fondamental : l'hypercapnie entraîne une vaso-dilatation, l'hypocapnie une vaso-constriction, grâce à un double point d'impact. En effet, le CO_2 a une action locale vaso-dilatatrice, de type papavérinique, sur la fibre lisse vasculaire ; d'autre part, il agit au niveau bulbaire, les centres vasomoteurs soumis à l'hypercapnie provoquant une vaso-constriction

périphérique, donc une augmentation de la pression générale, qui a pour effet d'accroître la pression de perfusion cérébrale. La conjugaison de ces deux effets (augmentation de la pression de perfusion et abaissement de la résistance vasculaire) explique que le débit cérébral puisse doubler en présence de 5 à 7 % de CO_2 dans l'atmosphère (KETY et SCHMIDT).

L'oxygène a un rôle régulateur inverse de celui du CO_2, mais bien moindre.

L'alcalose est vaso-constrictive, alors que l'acidose, les métabolites acides et le potassium sont vaso-dilatateurs.

Les techniques modernes de clearance des corps radio-actifs ont montré qu'il existait, en particulier au niveau de la substance grise, des possibilités d'adaptation locale du débit, vraisemblablement en rapport avec des variations métaboliques et notamment oxydatives, locales. Il semble donc exister une certaine "somatotopie" ; mais on ne doit pas pousser cette systématisation trop loin, la grande plasticité du réseau vasculaire s'accommodant mal d'un cadre trop rigide.

Voyons maintenant QUELQUES ELEMENTS DE PHYSIOPATHOLOGIE DU DEBIT CEREBRAL, qu'on peut exprimer en termes d'augmentation ou de diminution de débit :

Les augmentations de débit sont exceptionnelles en pathologie : ainsi dans l'hypertension artérielle, une vaso-constriction permanente des vaisseaux cérébraux permet la constance du débit. Nous reverrons plus loin le cas particulier des paradoxales augmentations de débit autour du territoire ischémié après accident vasculaire ("circulation de luxe").

Les diminutions de débit peuvent être liées à une carence de perfusion ou à une élévation de la résistance vasculaire.

En cas de carence de perfusion, il peut s'agir d'une diminution de la pression artérielle. Autant l'hypotension chronique est compensée et bien tolérée tant qu'elle n'est pas excessive, grâce à un mécanisme de vaso-dilatation cérébrale, autant les hypotensions brusques sont dangereuses, et ce surtout chez les artérioscléreux et les athéromateux qui ont un débit minimum et des possibilités vaso-dilatatrices réduites. De plus, il faut noter la plus grande fragilité de certaines régions (substance grise, territoires vasculaires frontières).

Dans d'autres cas, la carence de perfusion est liée à une oblitération artérielle, soit par thrombose, soit par sténose, avec ramollissement du territoire d'irrigation. Entrent alors en jeu les suppléances anastomotiques qui seront d'autant meilleures qu'anatomiquement elles sont plus développées, que la résistance vasculaire le permet, et aussi que la pression artérielle générale reste à un niveau convenable. Nous allons détailler un peu plus loin les apports récents à ce sujet (travaux de LASSEN, 1969).

La chute du débit cérébral peut être due aussi à une élévation des résistances vasculaires : c'est le cas de l'athérosclérose qui, en altérant la souplesse des parois des vaisseaux, fait disparaître la vaso-motricité. Le débit sanguin perd donc un des facteurs de sa stabilité et les à-coups tensionnels sont alors très dangereux.

De même, l'hypertension intracrânienne tend à réduire le calibre des vaisseaux ; rappelons les trois phases schématiques : d'abord la régulation est encore présente et compense la poussée extérieure, la pression générale restant normale. Puis la régulation cède, il y a alors compensation par hyperpression générale (d'où les paroxysmes céphalalgiques par augmentation du volume cérébral d'origine vasculaire). Enfin, décompensation, écrasement des parois vasculaires qui interdit pratiquement toute irrigation cérébrale.

Nous voudrions maintenant insister sur certains apports récents, essentiellement dus aux travaux de LASSEN et de l'école suédoise, rapportés en 1969 au congrès de Mayence, et qui ont soulevé de nombreuses controverses. En effet, ils révolutionnent les conceptions classiques sur le ramollissement et l'ischémie cérébrale, et induisent des conduites thérapeutiques nouvelles.

Ces travaux sont centrés sur l'utilisation des techniques isotopiques de mesure des débits régionaux.

LASSEN estime que, lors d'une agression cérébrale (vasculaire, tumorale, traumatique), se produisent :

- une acidose tissulaire,

- une perte de l'autorégulation vasculaire au niveau de la zone pathologique,

- une perte de la régulation intracrânienne avec, dans une zone plus large que la zone lésée, un couplage des variations de pression aux variations générales,

- une perte de la réactivité au CO_2,

- une perte du contrôle métabolique, la perfusion du tissu étant sans rapport avec la demande métabolique.

Les auteurs scandinaves prétendent ensuite qu'il existerait, dans les suites immédiates d'un accident ischémique, une augmentation des débits régionaux, témoignant d'une sorte de "circulation de luxe". Cette hyperhémie paradoxale, puisqu'on s'attendrait à une diminution locale de débit, ne serait pas un mécanisme compensatoire ; ce serait une conséquence de la perte de la réactivité au CO_2 et de l'arrêt de l'autorégulation, avec création d'une circulation inefficace court-circuitant le foyer ischémié, et sans rapport avec les besoins métaboliques médiocres de ce foyer.

En effet, les vaisseaux voisins, normalement autoréglés, réagissent à l'accumulation du CO_2 en se dilatant, et drainent ainsi le

sang des vaisseaux paralysés, ce qui diminue encore leur débit : c'est ce qu'on appelle le "steal syndrome" (syndrome du vol).

Les conséquences thérapeutiques qu'en tirent les auteurs suédois sont qu'au décours d'un accident ischémique :

1- On doit proscrire les vaso-dilatateurs, qui ne pourraient qu'accentuer le steal syndrome.

2- On doit pratiquer une hyperventilation : l'hypocapnie ainsi créée fera se contracter les vaisseaux sains et l'on assistera à l'inverse du steal syndrome : le "Robin Hood" syndrome, la zone ischémiée attirant à elle une partie du sang voisin.

En fait, ces conclusions sont sujettes à discussion :

- la circulation de luxe n'est pas constante ;

- la vasoplégie ne le serait pas non plus (n'oublions pas que la régulation nerveuse, pour obscure qu'elle soit, joue certainement un rôle). Aussi le problème des indications thérapeutiques reste-t-il très délicat.

Pour clore ce chapitre, insistons sur l'intérêt de l'étude des débits locaux en ce qui concerne les obstructions carotidiennes. On savait déjà que souvent ce n'était pas la sténose elle-même, mais le départ d'embols plaquettaires qui créait les accidents neurologiques. L'étude des rapports sténose / débit et les enregistrements pré- et post-opératoires ont montré que, même des sténoses très serrées n'étaient parfois pas responsables en elles-mêmes, ce qui revient à incriminer davantage les résistances du système vasculaire intracérébral.

Un des aspects fondamentaux de la pathologie vasculaire cérébrale concerne les thromboses, responsables de l'immense majorité des accidents vasculaires cérébraux.

LES THROMBOSES CEREBRALES, ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Depuis longtemps, on connaît les rapports étroits existant entre la formation des thromboses et l'athérome. On sait que l'athérome est en liaison avec une surcharge lipidique, avec des lésions pariétales diverses, mais on ne peut expliquer son origine avec certitude.

La thrombose athéromateuse se constitue progressivement :

- d'abord, il y a un temps plaquettaire, avec adhérence des plaquettes, libération vraisemblable d'ADP qui est un grand facteur d'agglutination, et formation d'un thrombus blanc ou clou plaquettaire.
- ensuite, adjonction de fibrine, et soit disparition ou désagrégation cause d'embols, soit transformation en thrombus fibrino-cruorique.

Il est très important de constater que le déclenchement de la formation du clou plaquettaire n'est pas forcément une altération de la paroi ; une perturbation hémodynamique peut suffire.

Nous allons rapporter certaines études récentes sur la formation expérimentale de thromboses plaquettaires dans les artères cérébrales (GAUTIER et collaborateurs, 1970).

Rappelons d'abord que des études in vitro ont montré que les facteurs favorisant l'adhésivité et l'agrégabilité des plaquettes sont : l'ADP, le collagène, la sérotonine, la thrombine.

Les études in vivo ont été menées sur des lapins. Après mise à nu d'une partie du cerveau, on crée à l'aide d'une pince ophtalmologique des lésions artérielles artificielles par pincement. Selon la force du pincement, on peut pratiquer des blessures majeures ou mineures.

Dans le premier cas, il se produit une hémorragie qui cesse en quelques dizaines de seconde du fait de la constitution à l'intérieur de l'artère d'un corps blanc : le clou hémostatique. Dans la lumière de l'artère, se constitue un corps blanc identique, que des études aux microscopes optique et électronique ont révélé constitué de plaquettes accolées les unes aux autres. Bientôt, ce corps blanc est emporté par le courant artériel, devenant une embolie. Un second corps blanc se forme en regard de la blessure majeure et suit une évolution comparable à celle du premier. Ainsi, une succession régulière de thrombus et d'embolies se produit toutes les deux minutes en moyenne, le processus pouvant durer plusieurs heures. Cette situation est évidemment très favorable à une expérimentation ; celle-ci va essentiellement consister à introduire dans la circulation, avant ou après la réalisation de la blessure, une substance susceptible de modifier le processus.

Dans le deuxième cas (blessure mineure), il ne se produit ni hémorragie ni corps blanc. Toutefois, on peut "activer" cette blessure et provoquer thrombus et embolie en appliquant localement de l'ADP-ATP, sérotonine. Il faut évidemment souligner que ces produits ne provoquent pas de thrombose plaquettaire par application sur une artère non traumatisée.

Tout le processus décrit demeure assez mystérieux quant à son mécanisme. BORN, HANAUT et MITCHELL (1964) avaient émis l'hypothèse d'une libération d'ADP par la paroi artérielle traumatisée (action agglutinante de l'ADP in vitro ; inhibition de la formation du corps blanc par des anti-enzymes, et reprise par application locale d'ADP...)

Par ailleurs, il faut d'emblée faire plusieurs remarques sur ce type d'expérimentation, avant de rapporter les résultats :

- il n'apparaît donc pas en fait de thrombus rouge,
- la lésion de la paroi artérielle ne ressemble pas aux lésions athéromateuses,
- les plaquettes du lapin n'ont pas forcément les mêmes réactions que celles de l'homme.

Ces réserves faites, il est intéressant d'étudier l'action de plusieurs produits sur la formation de ces thromboses expérimentales :

- La persantine (dipyridamole) :
est in vitro plus ou moins inhibitrice de l'adhésivité et de l'agrégabilité déclenchée par ADP, collagène, adrénaline, thrombine.

Chez le lapin, elle a empêché ou arrêté la formation du thrombus blanc chez tous les sujets à la dose de 2,5 mg par kg en intraveineux. A une dose inférieure ou égale à 2,1 mg/kg, les résultats furent plus variables. Injectée à titre préventif, elle n'a jamais empêché la formation du thrombus blanc, mais l'a fait disparaître plus ou moins vite.

Le mode d'action n'est pas élucidé (empêchement pour la lésion artérielle de formuler son "message" aux plaquettes circulantes ?).

La vérification clinique ne semble pas probante. Une enquête anglaise sur des porteurs de prothèse cardiaque serait plus favorable, mais un traitement anticoagulant associé en fausse les résultats.

- Les dérivés de l'ergot de seigle
donnent des résultats plus variables, surtout notables par inhibition de l'action de la sérotonine sur les blessures mineures, alors que l'action sur les blessures majeures semble très faible.

- La prostaglandine E_1,
puissant inhibiteur de l'adhésivité-agrégabilité in vitro, a une action très importante in vivo également, puisqu'elle inhibe la

formation du corps blanc chez tous les sujets étudiés, tant localement que par voie intraveineuse.

Mais elle est très vite détruite dans l'organisme, et est très mal tolérée par l'homme, ce qui rend évidemment son intérêt plutôt théorique.

Son mode d'action semble passer par l'AMP cyclique.

- L'aspirine

est un excellent anti-agrégant, tant in vitro qu'in vivo. Les expérimentations chez l'homme sont encore trop parcellaires pour être interprétables, mais il semble que l'administration à hautes doses d'aspirine diminue la fréquence des thromboses chez les sujets athéromateux.

Les expériences mettent en lumière l'importance énorme des propriétés anti-agrégantes que doit posséder un médicament à visée régulatrice de la circulation cérébrale.

formation du corps blanc chez tous les sujets étudiés, tant localement que par voie intraveineuse.

Mais elle est très vite détruite dans l'organisme, et est très mal tolérée par l'homme, ce qui rend évidemment son intérêt plutôt théorique.

Son mode d'action semble passer par l'AMP cyclique.

- L'aspirine

est un excellent anti-agrégant, tant in vitro qu'in vivo. Les expérimentations chez l'homme sont encore trop parcellaires pour être interprétables, mais il semble que l'administration à hautes doses d'aspirine diminue la fréquence des thromboses chez les sujets athéromateux.

Les expériences mettent en lumière l'importance énorme des propriétés anti-agrégantes que doit posséder un médicament à visée régulatrice de la circulation cérébrale.

D'après tout ce que nous venons de voir, les médicaments destinés au système vasculaire cérébral doivent avoir une double action :

- sur le plan hémodynamique, ils doivent influencer le débit ; on conçoit que ce peut être soit au niveau de la pression de perfusion, soit au niveau des résistances vasculaires.

- sur le plan métabolique, ils doivent, d'une part agir comme inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, d'autre part favoriser les échanges avec le tissu nerveux.

Les modérateurs de débit (rhéoleptiques de LAZORTHES) sont peu utilisés ; cependant, certains dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine) sont employés comme traitement des migraines, ou des céphalées liées à l'hypertension intracrânienne par dilatation vasculaire.

En fait, ce sont surtout les substances visant à accroître le débit (rhéo-analeptiques de LAZORTHES) qui sont utilisées. Leur action, portant soit sur l'accroissement de la pression de perfusion, soit sur la diminution de la résistance vasculaire, peut être envisagée aux niveaux suivants :

- myolytiques de la fibre lisse cérébrale, surtout utiles en cas de spasmes ;
- dépresseurs des centres vaso-moteurs ;
- bloqueurs des α-récepteurs adrénergiques ;
- stimulants des β-récepteurs adrénergiques ;
- ganglioplégiques ;
- sympatholytiques ;
- parasympathomimétiques ;

- en outre, on peut penser que des vaso-constricteurs généraux déplaceront la masse sanguine vers le cerveau, du fait du plus faible tonus vaso-constricteur cérébral ;

- produits augmentant le débit cardiaque ;

- produits agissant au niveau de l'endothélium, ainsi qu'au niveau de la coagulation.

Certaines substances peuvent avoir des propriétés à effets opposés : ainsi, un sympatholytique à fortes doses accroîtra le diamètre des veines assurant le retour au coeur, causera une stase et une diminution du débit cardiaque. En revanche, à faible dose, grâce à la dilatation des parois du sinus carotidien et de la crosse aortique, il y aura une moindre stimulation des barorécepteurs avec inhibition parasympathique, activation sympathique et accroissement du débit cardiaque.

Il est bien évident qu'un vaso-dilatateur ayant une action périphérique notable risque d'être néfaste, en créant une rétention de sang en dehors du cerveau, et en accentuant le préjudice d'une zone déjà ischémiée, par un mécanisme proche du "steal syndrome" décrit par LASSEN.

L'action hypotensive d'un produit régulateur doit être nulle sous peine de diminuer le débit ; aussi les parasympathomimétiques sont-ils d'un emploi difficile.

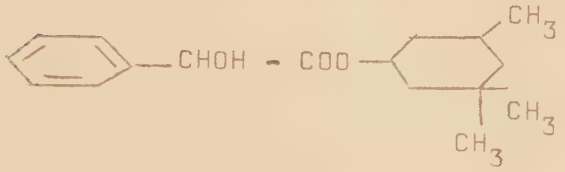
Après ces quelques généralités pharmacologiques, nous allons faire une rapide revue des principaux médicaments utilisés comme régulateurs de la circulation cérébrale.

Nous décrirons ces substances d'après leur action pharmacologique et d'après leur structure chimique :

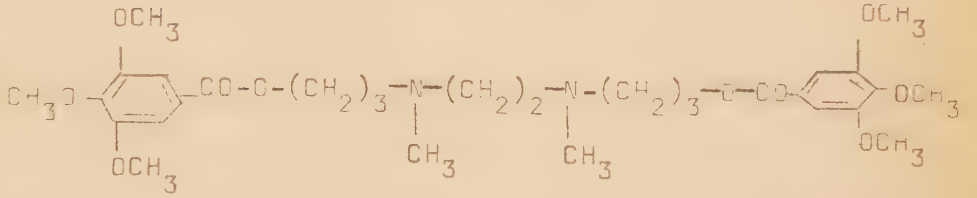
SUBSTANCES DE SYNTHESE ORGANIQUE

1- Produits à effets myolytiques.

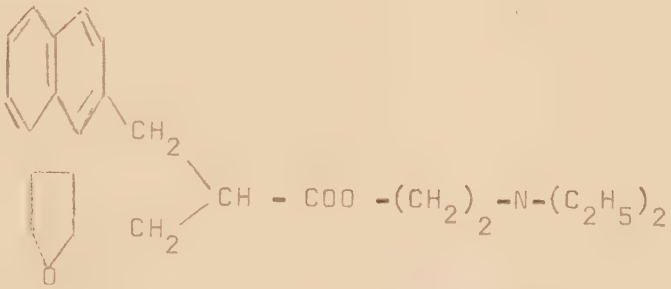
= Cyclandelate
(Cyclospasmol)



= Hexobendine
(Ustimon)

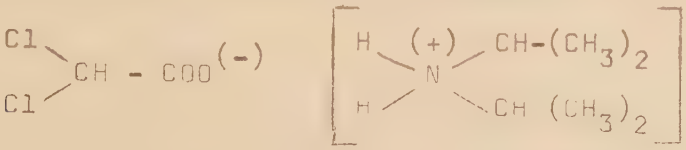


= Naftidrofuryl
(Praxilène)



Ce produit est ganglioplégique, sympatholytique, antisérotonine et antibradykinine. Il agit sur les β lipoprotéines sériques et inhibe l'agrégation plaquettaire.

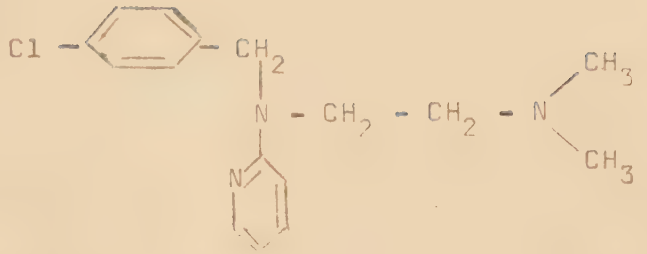
= Dichloroacétate de di-iso-propylamine (Dédyl)



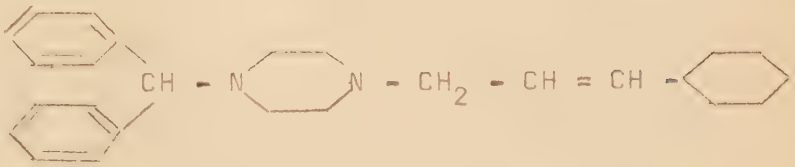
Il favorise la circulation de suppléance, rétablit les échan-

ges respiratoires.

= Chloropyramine (Suprastin)



et Cinnarizine (Surentil)

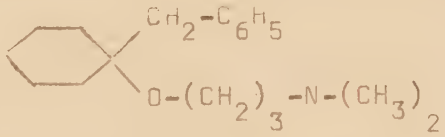


Tous deux antihistaminiques, myolytiques, protégeant en partie les vaisseaux des spasmes dus, par exemple, à l'angiotensine, et ayant une action métabolique locale.

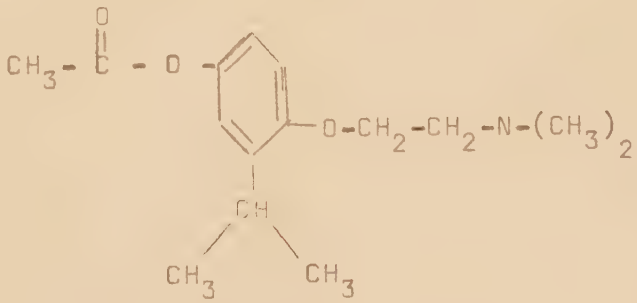
2- Produits bloquant les α-récepteurs adrénergiques.

= La phentolamine ou régitine est peu employée.

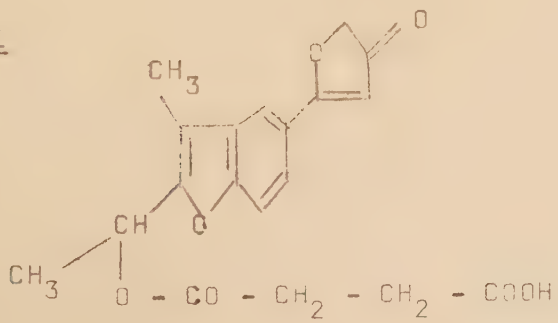
= Bencyclan (Fludilat)



= Moxisylyte (Carlytène)



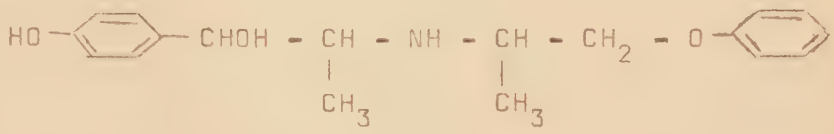
= Benfurodil (Rucilat)



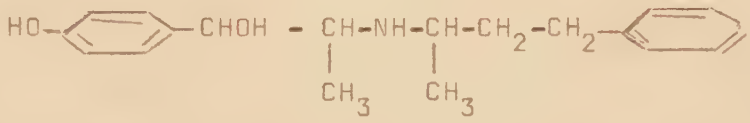
3- Stimulants des β -récepteurs adrénergiques.

Ils sont stimulants cardiaques et vaso-dilatateurs cérébraux; une partie de leur action provient peut-être d'un effet de blocage des α -récepteurs:

= Isoxsuprine (Duralidan)

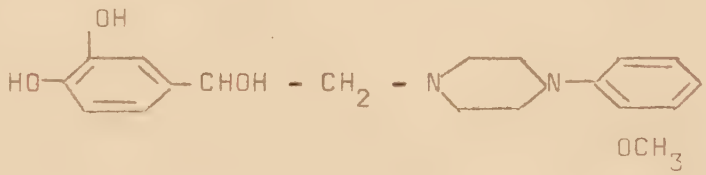


= Buphénine (Oilatyl)



* Bamethan (Vasculat)

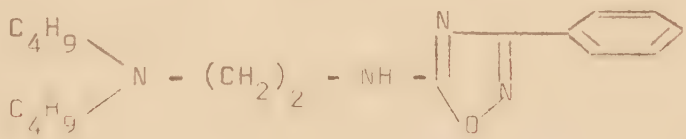
= Pipratechol



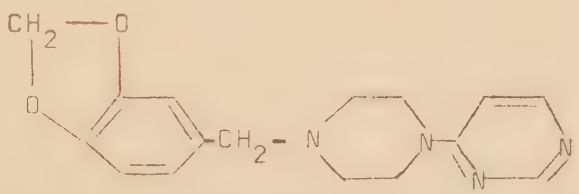
4- Modificateurs des circulations locales :

Ils augmentent le débit cérébral, vraisemblablement par vaso-constriction viscérale, abdominale et redistribution de la masse sanguine.

= LA 1221 (Surhème)



= Péribendil (Trirastal)



SUBSTANCES APPARENTEES A DES CORPS BIOLOGIQUES

1- Médiateurs chimiques :

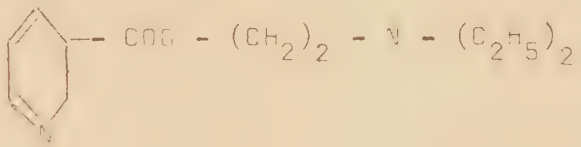
- L'acétylcholine est un vaso-dilatateur surtout viscéral qui présente l'inconvénient majeur d'entraîner une hypotension.
- L'adrénaline et les sympathomimétiques peuvent, par une vaso-constriction périphérique, chasser le sang vers le cerveau ; mais on conçoit que leur usage est bien délicat.

2- Corps apparentés aux vitamines,

en particulier aux dérivés de l'acide nicotinique :

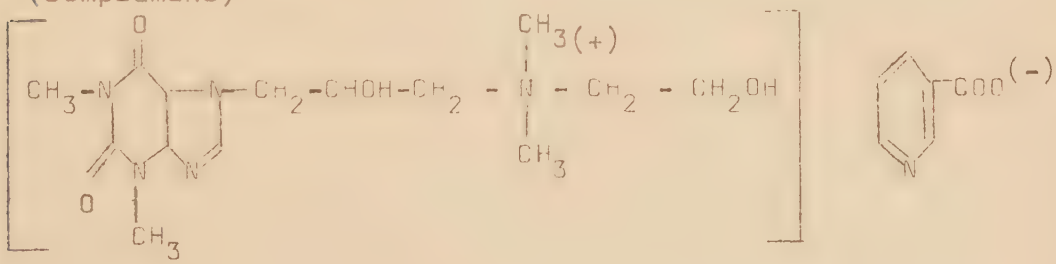
- Acide nicotinique
  (Nicil)

- Isonicotinate de diéthylamino-éthanol :
  (Euclidan)



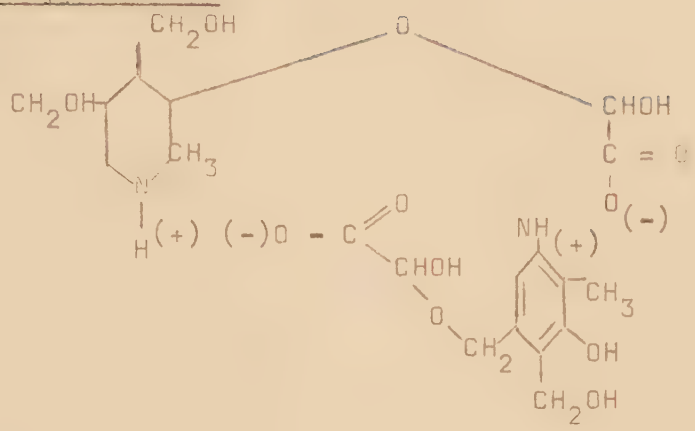
Tous deux myolytiques, stimulant la fibrinolyse et activant le métabolisme glucidique.

- Nicotinate de xantinol
  (Complamine)



Dilatateur capillaire, activateur de la fibrinolyse (mobilisation des enzymes respiratoires : NAD), clarifie le sérum des lipides.

- Glyoxalate de pyridoxine
(Glyo 6)



Ce produit est inhibiteur in vitro de la respiration tissulaire. In vivo, il active la ventilation avec diminution de la consommation en oxygène.

3- Polypeptides.

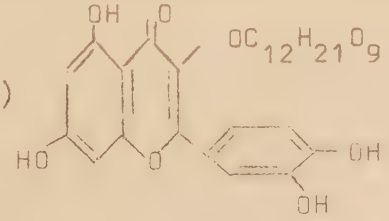
La kallicréine, enzyme provenant du pancréas et des glandes salivaires, notmalement inactivée dans le sang par l'inhibiteur de FREY, se trouve libre au niveau des zones ischémiées à cause de l'acidose et de l'hypercapnie. Elle induit alors la formation de kinines vaso-actives (kallidine). Elle aurait aussi une action sur le métabolisme des polysaccharides.

SUBSTANCES D'ORIGINE VEGETALE ET APPARENTEES

1- Dérivés des chromones.

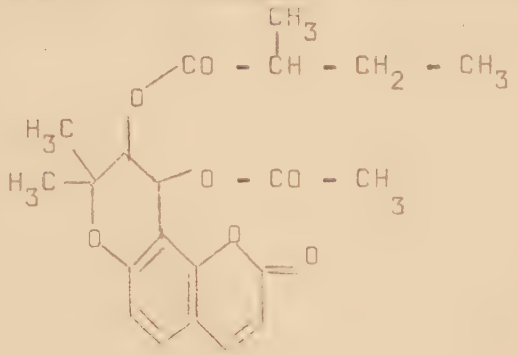
Certains flavonoïdes sont protecteurs des endothéliums.

- Rutoside
(Solurutine)



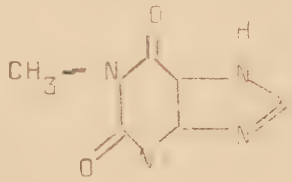
2- Dérivés des coumarines : action myolytique.

- Provismine
(Vibéline)



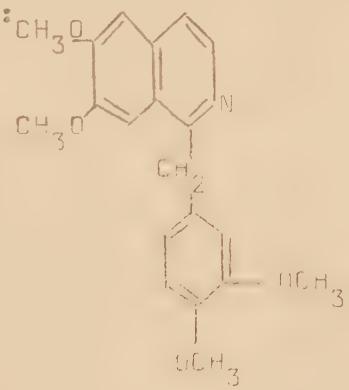
3- Alcaloïdes.

- Dérivés de la xanthine : théophylline, dont l'action est discutée.



- Alcaloïdes à noyau isoquinoléine :

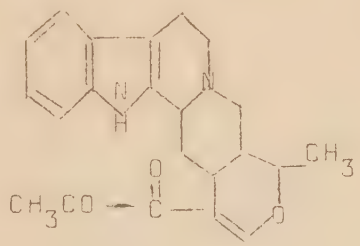
Papavérine :



Action surtout myolytique, spasmolytique à tous les étages.

4- Corps à noyau indolique.

- Alcaloïdes de Rauwolfia :
Ajmalicine raubasine
(Hydrogarpan)

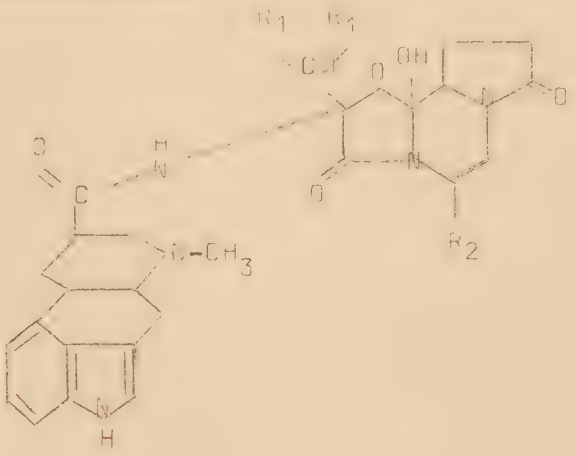


Action surtout sur l'hypertension générale, par un mécanisme sympatholytique comme la réserpine, adrénolytique ∝ aussi.

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle.

  Ergotamine

  (Gynergène)

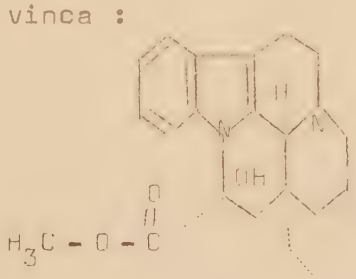


Sympathomimétique ∝ à faibles doses, adrénolytique ∝ à plus fortes doses. Entraîne une vaso-constriction avec hypertension. En outre, effets de vaso-constriction directe sur la fibre lisse.

Les dérivés hydrogénés de l'ergot de seigle (hydergine) ont un effet de vaso-constriction moins marqué. On a beaucoup insisté sur l'action favorable sur le métabolisme du tissu nerveux par amélioration des échanges au niveau de l'endothélium et action "anti sludge" (évite l'agglutination des éléments figurés du sang au niveau des capillaires).

- Alcaloïdes de la vinca :

  Vincamine :



Les incursions rapides que nous venons de faire dans les domaines de l'anatomie, de la physiologie et de la pharmacologie cérébrales permettent de comprendre à quel PROTOCOLE EXPERIMENTAL doit se plier un nouveau médicament.

Il va de soi que les premières études devront porter sur la tolérance, le risque toxicologique.

Ensuite, des expérimentations in vitro apprécieront l'effet sur l'agglutination plaquettaire.

Les études sur l'animal (essentiellement le chien) permettront :

- des mesures du débit cérébral dans diverses circonstances physiopathologiques ;
- des mesures électro-encéphalographiques associées ;
- une appréciation de l'effet sur le métabolisme de la cellule nerveuse, par la mesure des variations éventuelles de la PO_2, PCO_2, du taux des lactates, pyruvates, du pH ;
- une appréciation de l'action sur les thromboses plaquettaires expérimentales.

Mais toutes ces expérimentations présentent le défaut fondamental d'être faites sur l'animal, et l'extrapolation à l'homme ne saurait être faite sans problème, du fait des particularités anatomiques et physiologiques de la circulation cérébrale humaine.

Aussi l'expérimentation clinique reste-t-elle en dernier ressort le meilleur garant de l'efficacité d'un produit. Elle devra comprendre :

- une étude de pharmacologie clinique ;
- un examen des signes objectifs donnés par l'artériographie, l'électro-encéphalogramme, les examens biologiques (thrombo-

élastogramme, cholestérol, β lipoprotéines, chylomicrons, Free Fatty Acids, lactates, pyruvates, pH, PO_2, PCO_2) ;

- une recherche des modifications de la pression artérielle, de l'état cardiaque, pulmonaire, rénal ;
- un examen neurologique détaillé ;
- une appréciation de l'efficience mentale, en particulier par psychométrie.

L'expérimentation sur l'homme présente le risque important d'être entachée de subjectivité. Aussi est-il nécessaire d'agir en "double aveugle", c'est-à-dire d'utiliser à la fois le produit et un placebo, les patients comme le personnel soignant ignorant la nature du comprimé qu'il donne ou qu'ils doivent avaler. Cette méthode, pour être valable, demande évidemment que les deux groupes de patients soient homogènes.

Nous allons maintenant rapporter de façon détaillée une étude menée dans le Service du Professeur BOUVIER, dans le cadre de l'expérimentation d'un produit éventuellement actif au niveau de la circulation cérébrale: le viquidil (ou quinicidine) dont la formule est :

(Méthoxy-6 Quinolyl-4) - 1 (vinyl-3-piperidyl-4) - 3 propanone-1, Chlorhydrate. *

Cette étude est plus particulièrement centrée sur des données psychométriques faites avant et après traitement.

Précisons les conditions expérimentales :

Les malades traités étaient dans l'ensemble atteints de détérioration intellectuelle globale, d'étiologie sénile ou non, mais dans tous les cas justiciables d'une médication à visée vasculaire.

Au départ, 70 malades ont été sélectionnés, mais en raison du changement de salle, ou d'hôpital, d'épisodes pathologiques aigus, du manque de coopération de certains patients, les résultats finaux concernent 43 sujets.

Rappelons que la méthode de double aveugle fut appliquée strictement. Il faut signaler cependant que, pour des raisons matérielles, il ne fut pas effectué de tirage au sort pour chaque sujet, mais qu'arbitrairement on attribua deux salles au produit actif et deux au placebo. La relativement longue durée du traitement (5 à 7 mois) a permis néanmoins de réaliser un brassage des deux populations à la faveur de transferts, de travaux de réfection dans des salles, etc...

(*) DESCLIDIUM des Laboratoires S.P.R.E.T., Département Mauchant.

On a tenu à effectuer, avant le début du traitement, une comparaison psychométrique des deux populations (soumises au produit actif et au placebo), et on a constaté des chiffres statistiquement significatifs de détérioration plus importante pour le groupe soumis au produit actif.

Avant de livrer les résultats des tests psychométriques, nous allons rassembler les observations très succinctes des 43 patients, tous du sexe féminin, ce qui permettra d'apprécier leur âge, les principaux troubles qu'ils présentaient, la manière dont ils ont supporté le produit.

GROUPE DES MALADES SOUMIS AU PRODUIT ACTIF

1- PIC... M., 66 ans.

Antécédents : myxoedème découvert en 1969, bien amélioré par l'extrait thyroïdien.

Examen clinique : excellent état général, discrets signes pyramidaux diffus.

Traitement associé : extrait thyroïdien. Hydrocortisone 5 mg.

Effets secondaires : pas d'aggravation des troubles endocriniens.

2- RIC... G., 54 ans.

Antécédents : éthylisme chronique avec détérioration mentale.

Examen clinique : bon état général. Troubles du comportement ; quelques signes de polynévrite. Cirrhose compensée.

Traitement associé : Equanil, Valium.

Effets secondaires : pas d'incidence hépatique.

3- WY... J., 83 ans.

Antécédents : ostéoporose généralisée découverte en 1960.

Ethylisme chronique.

Examen clinique : bon état général ; examen neurologique normal. Arythmie complète.

Effets secondaires : pas d'incidence sur l'état cardiaque.

4- SIM... A., 71 ans.

Antécédents : troubles psychiques depuis 1968.

Examen : état psychotique avec délire d'interprétation ; excellent état général, examen neurologique normal.

Traitement associé : Largactil 25 mg, Halopéridol, Artane.

Effets secondaires : RAS.

5- MIC... G., 85 ans.

Antécédents : Ethylisme chronique, bronchite chronique.

Examen : bon état général, examen neurologique normal.

Tolérance : bonne chez cette malade dyspnéique.

6- CAR... D., 80 ans.

Antécédents : 1969, dépression.

Examen : excellent état général ; note dépressive. Discrets signes pyramidaux diffus.

Traitement associé : Valium 5 mg.

Tolérance : bonne. Amélioration subjective de l'état dépressif.

7- DOR... F., 74 ans.

Antécédents : en 1968, état de dénutrition ; découverte d'une insuffisance rénale modérée.

Examen : démence sénile ; syndrome parkinsonien.

Tolérance : bonne ; s'alimente plus facilement.

8- FIG... H., 84 ans.

Antécédents : cas social.

Examen : bon état général, discrète note délirante, examen neurologique normal.

Traitement associé : Procalmadiol, Largactil.

Tolérance : bonne. Amélioration subjective, reprise des activités de la vie courante.

9- AR... J., 4 ans.

Antécédents : 1966, cirrhose éthylique décompensée avec ascite.

Examen : bon état général. Cirrhose bien compensée ; examen neurologique normal.

Traitement associé : Procalmadiol, hépato-protecteurs.

Tolérance : bonne, en particulier au niveau hépatique.

10- CIR... O., 56 ans.

Antécédents : 1965, hémiplégie droite par ramollissement avec aphasie type Broca. Hypercholestérolémie. Pas d'hypertension, de diabète ni de cardiopathie.

Examen : parésie droite discrète, aphasie avec surtout troubles de la compréhension. Signes pyramidaux bilatéraux.

Tolérance : bonne ; légère amélioration de l'aphasie.

11- FOU... S., 73 ans.

Antécédents : Amputation de la cuisse droite pour artérite. Pas de diabète. Ethylisme chronique.

Examen : bon état général et psychique. Artérite distale du membre inférieur gauche. Insuffisance coronarienne. Abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Tolérance : bonne. Aucune incidence sur l'état cardio-vasculaire. Pas de modification au tracé ECG.

12- BAU... M., 68 ans.

Antécédents : 1966, perte de connaissance chez cette éthyli-

que chronique. 1968 : hémorragie digestive, polynévrite, hypocalcémie, carence en acide folique.

Examen : assez bon état général, discrète détérioration mentale, discrets signes de polynévrite.

Tolérance : [illegible].

13- MUR... R., 57 ans.

Antécédents : 1920, encéphalite de Von Economo. Diabète découvert en 1966. Syndrome parkinsonien.

Examen : obésité très importante ; discrets signes extrapyramidaux : akinésie, hypertonie.

Traitement associé : Artane, Glucidoral.

Tolérance : bonne. La malade reprend des activités courantes abandonnées depuis des mois.

14- WEI... J., 68 ans.

Antécédents : épilepsie généralisée. Ethylisme.

Examen : bon état général, discrète détérioration mentale, examen neurologique normal. Cirrhose compensée.

Traitement associé : Equanil.

Tolérance : bonne, en particulier au niveau digestif.

15- VER... J., 56 ans.

Antécédents : 1960, délirium tremens ; tuberculose pulmonaire. 1966 : hémiplégie gauche. 1967 : état de mal bravais-jacksonien gauche.

Examen : encéphalopathie carentielle avec détérioration mentale importante. Séquelles discrètes de son hémiplégie.

Traitement associé : Dihydan, Gardénal.

Tolérance : bonne chez cette malade supportant mal les médications en général.

16- LON... E., 90 ans.

Antécédents : 1969, état dépressif. Hypertension artérielle

avec hypertrophie ventriculaire gauche.

Examen : très bon état psychique et somatique, tendance dépressive.

Tolérance : bonne, nette amélioration de l'état dépressif.

17- MES... M., 57 ans.

Antécédents : 1965, rectite atrophique avec diarrhée chronique.

Examen : bon état général ; quelques troubles de la mémoire des faits récents. Discrets signes pyramidaux diffus.

Tolérance : pas de changement des troubles du transit, amélioration subjective nette.

18- DEL... C., 64 ans.

Antécédents : 1967, tuberculose pulmonaire chez une éthylique chronique.

Examen : bon état général malgré une légère dyspnée. Quelques troubles de l'orientation temporo-spatiale. Discrète insuffisance ventriculaire gauche. Examen neurologique normal.

Tolérance : bonne ; pas d'incidence sur l'état dyspnéique.

19- KAD... E., 71 ans.

Antécédents : R.A.S.

Examen : bon état général. Troubles de la mémoire des faits récents. Examen neurologique normal.

Tolérance : bonne.

20- SYL... S., 61 ans.

Antécédents : 1967, éthylisme chronique avec détérioration mentale. Atrophie corticale à l'encéphalographie gazeuse.

Examen : bon état général. Atteinte de la mémoire des faits récents. Polynévrite aux membres inférieurs. Diabète.

Traitement associé : Glucidoral.

Tolérance : bonne.

21- DAN... Y., 69 ans.

Antécédents : 1968, hypertension artérielle avec insuffisance cardiaque globale. Arythmie complète. Etat paradiabétique.

Examen : bon état psychique. Obésité +++, insuffisance cardiaque, arythmie complète. Signes pyramidaux diffus.

Traitement associé : régime sans sel (non suivi).

Tolérance : bonne.

22- [illegible]

Antécédents : 1966, tuberculose pulmonaire bien traitée. Ethylisme chronique.

Examen : bon état général. Troubles de la mémoire des faits récents. Examen neurologique normal.

Tolérance : bonne.

GROUPE DES MALADES SOUMIS AU PLACEBO

1- MAT... G., 63 ans.

Antécédents : terrain psychiatrique.

Examen : bon état général ; obésité ; discrets signes pyramidaux diffus.

Tolérance : [illegible]

2- DEJ... A., 80 ans.

Antécédents : R.A.S.

Examen : délire chronique. Bon état somatique.

Tolérance : bonne ; survenue de deux épisodes infectieux pulmonaires guéris sans traitement antibiotique.

3- WILL... M., 69 ans.

Antécédents : 1969, tachyarythmie ; pas de signe d'insuffisance cardiaque ni d'hyperthyroïdie.

Examen : excellent état général. Arythmie complète. Discrets signes pyramidaux bilatéraux.

Traitement associé : régime sans sel.

Tolérance : R.A.S.

4- GIR... A., 69 ans.

Antécédents : 1969, asthme. Ethylisme chronique.

Examen : bon état psychique et somatique. Signes pyramidaux discrets, diffus.

Traitement associé : Caréna, Cortancyl 5 mg.

Tolérance : R.A.S.

5- BLA... B., 78 ans.

Antécédents : R.A.S.

Examen : évolution vers la démence sénile. Hypertension artérielle. Signes pyramidaux diffus.

Traitement associé : régime sans sel.

Tolérance : poussées hypertensives vite résolutives.

6- MOM... A., 78 ans.

Antécédents : 1969, perte de connaissance. Ethylisme chronique avec détérioration mentale.

Examen : état général satisfaisant. Démence sénile. Signes pyramidaux diffus.

Tolérance : R.A.S.

7- PIA... R., 77 ans.

Antécédents : R.A.S.

Examen : excellent état somatique, notamment neurologique.

Trouble de la mémoire des faits récents ; désorientation temporo-spatiale.

Tolérance : R.A.S.

8- DOM... L., 43 ans.

Antécédents : 1968, épisode psychiatrique. Ethylisme chronique. Examen : bon état somatique. Détérioration mentale.

Tolérance : R.A.S.

9- VIL... E., 74 ans.

Antécédents : 1969. Ethylisme chronique, comitialité. Début de démence sénile.

Examen : trouble de la mémoire des faits récents. Désorientation temporo-spatiale. Discrets signes pyramidaux bilatéraux.

Traitement associé : Gardénal.

Tolérance : R.A.S.

10- BRA... P., 53 ans.

Antécédents : 1967, épisode psychiatrique.

Examen : bon état général, neurologique en particulier.

Tolérance : R.A.S.

11- MAI... L., 76 ans.

Antécédents : 1950, anus artificiel. 1970, démence sénile ; hypertension artérielle.

Examen : état somatique satisfaisant, signes pyramidaux diffus.

Tolérance bonne. Survenue de deux épisodes de déshydratation globale avec hospitalisation en Service de médecine.

12- COU... T., 70 ans.

Antécédents : traumatisme crânien ancien. Hypertension artérielle. Insuffisance ventriculaire gauche.

Examen : troubles psychiques. Evolution probable vers la démence. Incontinence. Signes discrets pyramidaux bilatéraux importants.

Traitement associé : régime sans sel.

Tolérance : [illegible].

13- CAZ... C., 41 ans.

Antécédents : Comitialité. Troubles caractériels. Débilité.

Examen : bon état général. Examen neurologique normal, mis à part un discret syndrome extrapyramidal.

Traitement associé : Phénobarbital, Valium 5, Melleril 50.

Tolérance : [illegible].

14- VAI... M., 49 ans.

Antécédents : 1967, perte de connaissance. Ethylisme chronique.

Examen : bon état général. Trouble de la mémoire des faits récents. Discrets signes de polynévrite des membres inférieurs.

Tolérance : R.A.S.

15- [illegible], [illegible] ans.

Antécédents : 1968, hypertension artérielle sans retentissement vasculaire notable.

Examen : excellent état général, somatique et psychique. Discrets signes pyramidaux bilatéraux.

Traitement associé : régime sans sel. Procalmadiol, Glifanan.

Tolérance : [illegible].

16- GRE... M., 62 ans.

Antécédents : Psychose hallucinatoire chronique.

Examen : bon état général et neurologique.

Traitement associé : Largactil 25, Artane, Supponétyl, Heptamyl.

Tolérance : R.A.S.

17- DRO... E., 62 ans.

Antécédents : Hypertension artérielle ancienne. 1962, hémiplégie droite avec gros troubles trophiques. Insuffisance ventriculaire gauche.

Examen : malade grabataire, obèse, avec gros troubles trophiques. Insuffisance ventriculaire gauche. Détérioration mentale.

Traitement associé : régime sans sel.

Tolérance : R.A.S.

18- DAP... A., 84 ans.

Antécédents : hypertension artérielle ; néphrectomie gauche. Accident vasculaire du tronc cérébral récent (1967), régressif.

Examen : bon état général. Vertiges. Discrets troubles pyramidaux diffus.

Traitement associé : Indocid, Torécan, Salgydal.

Tolérance : R.A.S.

19- HEQ... A., 63 ans.

Antécédents : syndrome psychiatrique mal défini. Démence sénile vraisemblable.

Examen : neurologique normal. Incontinence émotionnelle ; hypersensibilité. Très dyspnéique.

Tolérance : a mal supporté un changement intercurrent d'hôpital.

20- SEQ... L., 78 ans.

Antécédents : 1960, amputation cuisse droite pour artérite. Pas de diabète connu. Bronchite chronique.

Examen : obésité. Etat général et neurologique bon.

Traitement associé : Atarax, Trinitrine.

Tolérance : en fin de traitement, douleur angineuse avec bigéminisme à l'E.C.G.

21- DOI... M., 85 ans.

Antécédents : 1969, pneumopathie.

Examen : bon état général. Gros trouble de la mémoire des faits récents. Quelques signes pyramidaux diffus.

Tolérance : épisode infectieux pulmonaire, rapidement régressif, sans antibiothérapie.

o o

Les tests employés sont au nombre de 8 et permettent d'explorer les différents secteurs de l'activité intellectuelle. Certaines particularités des malades imposaient des épreuves courtes, simples, sensibles, mais suffisamment attrayantes pour mobiliser l'attention. En effet, on notait, chez la plupart des sujets :

- un ralentissement de l'activité intellectuelle pouvant aller jusqu'à la détérioration, atteignant les capacités d'attention, de concentration, de mémoire, de raisonnement et de jugement ;
- une fatigabilité tenant au ralentissement vital et à l'absence quasi totale d'activités idéo-motrices dans la vie quotidienne
- des troubles de l'humeur, du caractère et parfois du comportement, auxquels s'associent des manifestations émotionnelles non contrôlées ;
- un niveau socio-culturel faible.

On peut considérer par ailleurs que l'effet test-retest et l'effet d'apprentissage sont nuls en raison de l'intervalle de temps écoulé entre le test et le retest (5 à 7 mois) et des difficultés de mémorisation de l'ensemble de la population considérée.

Décrivons maintenant les 8 tests employés :

1- Epreuve des similitudes (subtest de l'échelle de Wechsler-Bellevue). Le sujet doit indiquer en quoi deux objets se ressemblent (exemples : orange et banane, chien et lion, manteau et robe). On lui pose cette question pour 12 séries d'objets. La note obtenue est fonction du niveau où il recherche le contenu demandé : une réponse correcte à un niveau concret ou fonctionnel (par exemple, une orange et une banane ont une peau, se mangent) donne un point. Si le niveau conceptuel abstrait est atteint (l'orange et la banane sont des fruits), la réponse vaut deux points.

Cette épreuve permet d'apprécier les capacités logiques et les possibilités d'abstraction et de raisonnement.

2- Epreuve des cubes (subtest du Wisc) :

En utilisant des cubes aux faces de différentes teintes, le sujet doit reproduire des assemblages exécutés devant lui pendant la phase d'apprentissage, et ensuite représentés sur un carton.

Les 7 premiers modèles comportent 4 cubes, les 3 derniers en comportent 9. Le temps d'exécution est chronométré. Chaque construction correcte et exécutée dans le temps imparti donne un point pour les séries de 4 cubes, 2 points pour les séries de 9.

Ce test de coordination visuo-motrice met en jeu des capacités d'analyse et de synthèse. Il est sensible aux troubles de l'orientation spatiale, aux insuffisances et aux troubles de la pensée conceptuelle, tels qu'ils sont rencontrés dans les cas de détérioration mentale.

3- Epreuve de codage (subtest de l'échelle de Wechsler - Bellevue).

Le sujet dispose d'un modèle qui associe un symbole à chacun des chiffres. Il doit, après une phase d'apprentissage, transcrire les symboles correspondant aux chiffres en procédant le plus rapidement possible. L'épreuve est arrêtée après 90 secondes. Le nombre de points est égal au nombre de transcriptions exactes. La réussite à cette épreuve de type irritatif nécessite une coordi-

nation visuo-motrice aisée ; elle dépend essentiellement de la capacité d'attention et de concentration.

4- Test de Bender.

Le sujet doit reproduire une série de 5 dessins qui lui sont successivement présentés. La cotation tient compte des trois aspects suivants :

- les angles,
- l'orientation des éléments,
- la position relative des éléments.

Pour chacun des aspects, la note accordée va de 3 à 0. Le tout a pour but d'explorer la régression ou la perte de la fonction motrice de structuration visuelle. Il permet de mettre en évidence d'éventuelles déficiences cérébrales organiques (présence d'erreurs typiques).

5- Epreuve d'orientation temporo-spatiale.

Elle est composée d'une série de questions qui font également intervenir la mémoire des faits anciens :

- Où êtes-vous née ?
- A quelle date ?
- Quel âge avez-vous ?
- Quand a commencé et fini la deuxième guerre mondiale ?
- Quand êtes-vous entrée ici ?
- Où est-on ici ?

Le nombre de points varie avec la précision des réponses.

6 et 7- Figure complexe de REY-OSTERRIETH.

L'épreuve se fait en deux temps : "copie" et "mémoire". La copie nous renseigne sur l'appréhension et la représentation graphique des données visuelles ; elle suppose un certain niveau de structuration de l'activité perceptive, et des capacités d'attention suffisantes. La deuxième partie de l'épreuve fait appel à la mémoire immédiate ; elle exige la présence d'un pouvoir mnésique

et exempt de troubles.

Chacune des deux épreuves est corrigée d'un double point de vue :

1)- Correction quantitative :

- le temps,
- les points : la figure a été décomposée en 18 éléments notés séparément, et selon la qualité de la reproduction.

2)- Correction qualitative :

Les types de reproduction sont au nombre de 7. En fait, les seuls rencontrés au cours de l'expérimentation sont :

- le type 4 : juxtaposition de détails, de proche en proche, comme dans un puzzle. Cela pose des problèmes de raccordement, mais la figure globale peut être réussie.
- le type 5 : détails sur fond confus, on ne reconnaît pas le modèle, mais nettement certains petits détails.

8- Epreuve des images à compléter (subtest de Wisc, qui est l'échelle de Wechsler-Bellevue appliquée aux enfants).

On présente successivement au sujet une série de 20 images en lui demandant d'indiquer pour chacune d'elles la partie manquante (exemple : un peigne auquel il manque des dents, un chat auquel il manque une partie de la moustache). Cette épreuve met en jeu l'organisation visuelle et la concentration ; elle requiert un effort systématique, volontaire et sélectif, et fait apparaître les troubles éventuels de la reconnaissance des objets.

9- Epreuve des séries de chiffres (subtest de l'échelle de Wechsler-Bellevue).

Le test comprend deux parties :

- dans la première, on demande au sujet de répéter des séries de chiffres de plus en plus longues ;
- dans la seconde, les chiffres doivent être répétés dans l'ordre inverse.

Chaque série comporte deux essais ; l'épreuve est arrêtée après échec aux deux essais d'une même série.

La note est obtenue en ajoutant le nombre de chiffres répétés à l'endroit au nombre de chiffres répétés à l'envers : par exemple, si un sujet parvient à répéter 5 chiffres à l'endroit, puis 3 chiffres à l'envers, il obtient 11 points (5 + (3x2)).

Cette épreuve reposant essentiellement sur la capacité d'attention permet d'apprécier les possibilités de rétention mnésique auditive.

Les résultats sont analysés de la façon suivante :

1)- Pondération des notes :

Pour chaque épreuve, le maximum est ramené à 20. On procède à cette transformation en affectant à chaque épreuve un coefficient qui est fonction de la meilleure note obtenue à l'épreuve dans la population considérée. Cette méthode permet de situer un sujet donné par rapport aux individus de l'échantillon. Les notes que l'on obtient après pondération n'ont donc de valeur que dans le cadre précis de cette expérimentation, les notes maximales théoriques n'ayant pas été utilisées.

2)- Méthodes statistiques :

- Comparaison des deux groupes indépendants, en utilisant le test de Kolmogorov : pour chacun des deux groupes, on construit sur le même système d'axes un histogramme, en portant en abscisse les notes, et en ordonnée les effectifs en pourcentages cumulés. On recherche ensuite quelle est la valeur de la plus grande distance séparant les deux histogrammes.

On compare cette valeur D à la valeur D 0,05.

$$D\ 0{,}05 = \frac{1{,}36}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

n_1 = Nombre d'éléments du 1er groupe

n_2 = Nombre d'éléments du 2me groupe.

Si $D \leqslant D\ 0{,}05$, les deux échantillons sont comparables au seuil 0,05.

- Comparaison des deux groupes appareillés (avant et après traitement) : on utilise le test des signes pondérés de Wilcoxon :

. On range les différences test-retest par ordre croissant (valeurs absolues.

. On appelle T_1 la somme des rangs des différences positives.

. " T_2 " " " " " négatives.

Soit T la plus petite de T_1 et T_2.

On compare T à T 0,025.

La différence est significative au taux 0,025 si $T \leqslant 0,025$.

o o

A NOMS	AGES	ORIENTATION	IMAGES	CHIFFRES	SIMILITUDES	CUBES	CODE	BENDER	REY COPIE	REY MEMOIRE	NOTE TOTALE	DIFFERENCE TEST +	DIFFERENCE RETEST -
N°1/A PIC.M	66 ans	6 + 2 8	17,5 -2,5 15	14 0 14	5 +2 7	15 0 15	11 +2 13	11 + 1 12	13 - 1 12	1 +1,5 2,5	93,5 98,5	5	
N°2/A RIC.G	54 ans	18 + 2 20	5 + 4 9	14 0 14	3 +3 6	5 +1,5 6,5	2 +11 13	9,5 +2,5 12	10 +7,5 17,5	4 +7 11	70,5 109	38,5	
N°3/A WYB.J	83 ans	12 -2 10	2,5 0 2,5	16 0 16	0 +2 2	0 +6,5 6,5	0 0 0	2 + 1 3	2 + 1 3	2,5 0 2,5	37 45,5	8,5	
N°4/A SIM.A	71 ans	6 -2 4	16 - 1 15	18 -2 16	2 +3 5	15 +1,5 16,5	7 +1,5 8,5	14 + 1 15	17,5 -4,5 13	0 + 7,5 7,5	95,5 100,5	5	
N°5/A MIC.G	85 ans	14 +2 16	7,5 +2,5 10	20 0 20	6 +1 7	6,5 0 6,5	12 +1,5 13,5	11,5 +0,5 12	2,5 +4,5 7	0 +1 1	80 93	13	
N° 6/A CAR.D	80 ans	20 0 20	17,5 -1,5 16	14 0 14	3 -2 6	10 +10 20	10,5 0 10,5	12,5 + 3 15,5	15 +2,5 17,5	2,5 +2,5 5	110 124,5	14,5	
N°7/A DOR.F	74 ans	4 0 4	9 0 9	8 -4 4	0 0 0	5 0 5	1,5 0 1,5	11,5 - 3 8,5	13 - 2 11	0 +1 1	52 44		8
N°8/A FIG.M	84 ans	20 0 20	9 +2 11	8 +8 16	4 +2 4	5 +6,5 11,5	4 0 4	12,5 + 3 15,5	12 +2,5 14,5	2,5 +3,5 6	77 104,5	27,5	
N°9/A LAR.M	74 ans	16 0 16	16 -1 15	14 -2 12	5 0 5	10 0 10	4,5 +6,5 11	12 -0,5 11,5	14,5 +3 17,5	5 +1 6	103,5 97,5		6

NOMS	AGES	ORIENTATION	IMAGES	CHIFFRES	SIMILITUDE	CUBES	CODE	BENDER	REY COPIE	REY MEMOIRE	NOTE TOTALE	DIFFERENCE TEST +	DIFFERENCE RETEST -
A													
N°10/A GRA.O	56 ans	12 + 6 = 18	16 0 = 16	4 + 6 = 10	0 + 8 = 8	5 + 5 = 10	3 + 6 = 9	2 + 1,5 = 13,5	- - -	- - -	42 84,5	42,5	
N°11/A FOU.S	73 ans	12 + 4 = 16	14 + 5 = 19	14 + 2 = 16	6 + 7 = 13	8,5 0 = 8,5	8,5 + 2 = 8,5	11 + 1,5 = 12,5	16 + 1,5 = 17,5	20 - 4 = 16	110 125	15	
N°12/A BAU.M	68 ans	18 -2 = 16	12,5 +1,5 = 14	12 0 = 12	5 + 1 = 6	5 + 5 = 10	8,5 +0,5 = 9	13 + 2 = 15	17,5 + 0,5 = 18	0 +12,5 = 12,5	91,5 112,5	21	
N°13/A MUR.R	57 ans	18 0 = 18	15 +2,5 = 17,5	16 + 2 = 18	7 0 = 7	10 +8,5 = 18,5	9,5 -1,5 = 8	9 + 1 = 10	13 + 1,5 = 14,5	0 + 7,5 = 7,5	97,5 119	21,5	
N°14/4 WEI.J	68 ans	16 + 2 = 18	10 + 4 = 14	14 0 = 14	2 + 5 = 7	6,5 0 = 6,5	6 +0,5 = 6,5	7,5 + 2 = 9,5	2,5 +15,5 = 18	2,5 0 = 2,5	67 96	29	
N°15/A VER.J	56 ans	10 - 2 = 8	2,5 + 5 = 7,5	10 0 = 10	6 0 = 6	3,5 +1,5 = 5	0 0 = 0	2 0 = 2	1,5 0 = 1,5	0 + 2,5 = 2,5	35,5 42,5	7	
N°16/A LUN.E	90 ans	18 + 2 = 20	10 +2,5 = 12,5	10 + 4 = 14	0 0 = 0	6,5 0 = 6,5	- - -	- - -	- - -	- - -	44,5 53,5	8,5	
N°17/A MES.M	57 ans	14 0 = 14	10 0 = 10	14 0 = 14	5 + 4 = 9	10 0 = 10	6,5 +1,5 = 8	12,5 +0,5 = 13	11 + 6 = 17	4 + 3,5 = 7,5	87 102,5	15,5	
N°18/A DEL.C	54 ans	12 + 2 = 14	11 + 3 = 14	14 0 = 14	7 + 2 = 9	10 +1,5 = 11,5	12 0 = 12	12 + 3 = 15	16,5 -2,5 = 14	6 0 = 6	100,5 109,5	9	
N° 19/4 KAD.E	71 ans	16 0 = 16	10 0 = 10	14 0 = 14	4 0 = 4	5 +3,5 = 8,5	7 -0,5 = 6,5	8,5 +2,5 = 11	0 + 5 = 5	0 0 = 0	64,5 75	10,5	

NOMS	AGES	ORIENTATION	IMAGES	CHIFFRES	SIMILITUDE	CUBES	CODE	BENDER	REY COPIE	REY MEMOIRE	NOTE TOTALE	DIFFERENCE TEST +	DIFFERENCE RETEST -
N°20/A SYL.S	61 ans	16 + 2 18	19 0 19	18 - 2 16	10 + 1 11	8,5 + 3 11,5	9 - 0 9	9,5 + 6,5 16	10 + 4 14	0 0 0	100 114,5	14,5	
N°21/A PAN.Y	69 ans	16 - 2 14	4 + 1 5	14 0 14	5 + 1 6	2 + 3 5	4,5 -0,5 4	4,5 + 2 6,5	6 - 1 5	5 - 5 0	61 59,5		1,5
N°22/A CHA.S	58 ans	18 + 2 20	16 +1,5 17,5	20 - 2 18	3 + 1 4	10 +3,5 13,5	8,5 + 2 10,5	7 + 6,5 13,5	12,5 - 3 15,5	6 0 6	101 116,5	17,5	

GROUPE A - 22 malades = TEST
DIFFERENCE
RETEST

NOMS	AGES	ORIENTATION	IMAGES	CHIFFRES	SIMILITUDES	CUBES	CODE	BENDER	REY COPIE	REY MEMOIRE	NOTE TOTALE	DIFFERENCE TEST +	DIFFERENCE RETEST -
N° 1/B MAT.G	63 ans	8 0 8	5 - 1 4	12 + 2 14	2 - 1 1	2 + 1,5 3,5	7 0 7	9 0 9	3 + 4 7	4 - 3 1	52 54,5	2,5	
N°2/B DEJ.A	80 ans	4 - 2 2	7,5 0 7,5	6 + 8 14	5 0 5	5 0 5	0 0 0	12,5 - 6 6,5	10,5 - 8 2,5	0 0 0	50,5 42,5		8
N°3/B WIL.M	69 ans	20 20	17,5 0 17,5	16 0 16	8 + 6 14	11,5 +3,5 15	16 0 16	15 0 15	20 0 20	4 0 4	128 137,5	9,5	
N°4/B GIR.A	60 ans	18 - 2 16	12,5 - 3,5 9	14 0 14	8 0 8	8,5 - 2 6,5	4 -2,5 1,5	7,5 -1,5 6	7 + 2 9	7,5 -3,5 4	87 74		13
N°5/B BLA.B	78 ans	8 - 2 6	12,5 + 2,5 15	20 0 20	11 - 3 8	11,5 + 7 18,5	6 0 6	14,5 + 2 16,5	18,5 - 1 17,5	0 +2,5 2,5	102 110	8	
N°6/B KON.A	78 ans	4 0 4	12,5 - 2,5 10	4 + 2 6	2 - 2 0	5 +3,5 8,5	4,5 -0,5 4	6,5 +0,5 7	17,5 -12,5 5	1 +6,5 7,5	57 52		5
N°7/B PIA.R	77 ans	10 0 10	12,5 + 5 17,5	20 0 20	6 + 4 10	18,5 0 18,5	12 - 5 7	20 -2,5 17,5	18 + 2 20	5 + 1 6	122 126,6	4,5	
N°8/B DUM.A	49 ans	18 - 4 14	20 - 1 19	14 0 14	20 - 3 17	11,5 + 3,5 15	10,5 -2,5 8	17 -0;5 16,5	15,5 +1,5 17	7,5 +6,5 14	134 134,5	0,5	
N°9/B VIL.E	74 ans	16 - 2 14	14 0 14	14 + 2 16	3 + 7 10	11,5 0 11,5	6 +2,5 8,5	15 - 6 9	17,5 - 7 10,5	14 -6,5 7,5	111 101		10

B NOMS	AGES	ORIENTATION	IMAGES	CHIFFRES	SIMILITUDES	CUBES	CODE	BENDER	REY COPIE	REY MEMOIRE	NOTE TOTALE	DIFFERENCE TEST +	DIFFERENCE RETEST -
N°108 BRA.P	53 ans	20 0 20	16 + 4 20	14 - 2 12	14 - 4 10	15 0 15	14 + 2,5 16,5	15,5 - 1,5 14	17,5 + 2,5 20	12,5 - 7,5 5	138,5 132,5		6
N°11/B MAI.L	76 ans	2 0 2	4 + 2 6	12 0 12	2 + 2 4	5 -1,5 3,5	3 - 3 0	6,5 - 2,5 4	2 - 1 1	0 0 0	36,5 32,5		4
N° 12/B COU.T	70 ans	14 - 6 8	6 - 1 5	14 0 14	3 0 3	2 0 2	0 0 0	5,5 - 4 1,5	1 0 1	0 0 0	45,5 34,5		11
N°13/B CAZ.C	41 ans	16 - 2 14	5 - 1 4	6 + 2 8	2 - 2 0	2 0 2	4 + 2 6	5 - 0,5 4,5	7 0 7	11 - 3,5 7,5	58 53		5
N°14/B VAI.M	49 ans	18 0 18	20 0 20	20 - 2 18	11 + 2 13	13,5 + 5 18,5	20 - 3 17	16,5 - 0,5 16	20 0 20	20 - 7,5 12,5	159 153		6
N°15/B CHA.M	78 ans	18 0 18	9 0 9	14 - 2 12	3 + 2 5	5 +3,5 8,5	5 0 5	6,5 - 1,5 5	7 - 1,5 5,5	0 0 0	67,5 68	0,5	
N°16/B GRE.M	62 ans	20 - 2 18	12,5 +2,5 15	12 + 2 14	6 - 2 4	18,5 0 18,5	18,5 0 18,5	16 - 1 15	18,5 0 18,5	5 + 2,5 7,5	127 129	2	
N°17/B DRO.E	62 ans	14 - 4 10	10 0 10	12 - 4 8	4 0 4	6,5 0 6,5	- - -	- - -	- - -	- - -	46,5 38,5		8
N°18/B DAP.A	84 ans	18 - 2 16	10 0 10	16 - 2 14	6 - 6 0	5 0 5	5 - 5 0	11,5 -4,5 7	2 -2 0	0 0 0	73,5 52		21,5

NOMS	AGES	ORIEN-TATION	IMAGES	CHIFFRES	SIMILI-TUDES	CUBES	CODE	GENDER	REY CODE	REY MEMOIRE	NOTE TOTALE	DIFFERENCE TEST +	DIFFERENCE RETEST -
N°19/B		10	2,5	12	2	2	0	7	3	0	38,5		
HEQ.A	63 ans	- 6	0	- 2	0	0	0	- 4	- 3	0			15
		4	2,5	10	2	2	0	3	0	0	23,5		
N°20/B		16	9	12	0	6,5	4	5	4	4	60,5		
SEQ.L	78 ans	- 4	- 1,5	- 2	0	-1,5	0	- 3	- 3	- 4			15
		12	7,5	14	0	5	4	2	1	0	45,5		
N°21/B		16	10	14	5	6,5	6,5	7	8	0	73		
DOI.M	65 ans	- 8	- 9	- 2	0	-4,5	5	- 2	- 5	0			33,5
		8	1	12	5	2	1,5	5	3	0	37,5		

GROUPE B - 21 malades : TEST
DIFFERENCE
RETEST

Après ces tableaux de valeurs absolues, nous allons donner les évaluations en pourcentage concernant chaque test :

1 - Similitudes : mise en jeu de la pensée conceptuelle, des possibilités d'abstraction et de généralisation.

Produit actif :	amélioration	15 cas	68 %
	stationnaire	6 cas	27 %
	détérioration	1 cas	5 %
Placebo :	amélioration	6 cas	29 %
	stationnaire	7 cas	33 %
	détérioration	8 cas	38 %

Pour le produit actif seulement, on note au test de Wilcoxon une différence significative au seuil 0,025.

2 - Cubes : coordination visuo-motrice - pensée conceptuelle (activité d'analyse et de synthèse).

	Produit actif		Placebo	
Amélioration	14 cas	63 %	7 cas	33 %
Etat stationnaire	8 cas	37 %	10 cas	47 %
Détérioration	0 cas	0 %	4 cas	20 %

Ici encore, le test de Wilcoxon montre une amélioration significative au seuil 0,025 pour le seul produit actif.

3 - Code : activité irritative mettant en jeu la vitesse, la capacité de concentration, les possibilités d'apprentissage.

	Produit actif		Placebo	
Amélioration	11 cas	52 %	3 cas	15 %
Stationnaire	7 cas	33 %	8 cas	40 %
Détérioration	3 cas	15 %	9 cas	45 %

De nouveau, amélioration significative à 0,025 pour le seul produit actif.

4 - Bender : activité perceptivo-motrice :

	Produit actif		Placebo	
Amélioration	18 cas	85 %	2 cas	10 %
Stationnaire	1 cas	8 %	2 cas	10 %
Détérioration	2 cas	17 %	16 cas	80 %

Pour le produit actif : amélioration significative au seuil 0,025.

Pour le placebo : détérioration significative au seuil 0,025.

5 - Orientation temporo-spatiale (Mémoire des faits anciens) :

	Produit actif		Placebo	
Amélioration	10 cas	45 %	0 cas	
Stationnaire	7 cas	32 %	8 cas	38 %
Détérioration	5 cas	23 %	13 cas	62 %

Produit actif : amélioration significative au seuil 0,025.

Placebo : détérioration significative au seuil 0,025.

6 - Figure de Rey-Osterrieth :

- Copie : appréhension et représentation graphique des données visuelles :

	Produit actif		Placebo	
Amélioration	14 cas	70 %	5 cas	25 %
Stationnaire	1 cas	5 %	5 cas	25 %
Détérioration	5 cas	25 %	10 cas	50 %

Amélioration significative au seuil 0,025 pour le seul produit actif.

7 - Mémoire : mémoire immédiate, rétention mnésique visuelle :

Amélioration	12 cas	60 %	5 cas	25 %
Stationnaire	6 cas	30 %	8 cas	40 %

Détérioration	2 cas	10 %	7 cas	35 %

Amélioration significative au seuil 0,025 pour le seul produit actif.

8 - Images à compléter : organisation visuelle et concentration :

	Produit actif		Placebo	
Amélioration	12 cas	54 %	5 cas	24 %
Stationnaire	6 cas	27 %	8 cas	38 %
Détérioration	4 cas	19 %	8 cas	38 %

Pour le seul produit actif, on note une amélioration significative au seuil 0,025.

9 - Répétition des chiffres : fonction d'attention, mémoire immédiate, rétention mnésique auditive.

	Produit actif		Placebo	
Amélioration	5 cas	23 %	6 cas	29 %
Stationnaire	12 cas	54 %	7 cas	33 %
Détérioration	5 cas	23 %	8 cas	38 %

Amélioration significative au seuil 0,025 pour le seul produit actif.

Comparons maintenant les résultats avant et après traitement, d'après le test des signes pondérés de Wilcoxon :

- Malades soumis au produit actif : on classe les différences en valeur absolue par ordre croissant :

1,5 5 5 6 7 8 8,5 8,5 9 10,5

1 2,5 4 5 6 7,5 9 10

13 14,5 14,5 15 15,5 17,5 21 21,5 10

11 12,5 14 15 16 17 18 19

29 38,5 42,5

20 21 22

T = 11 Or, pour N = 22 T 0,05 = 66

T < T 0,025 : il y a donc une amélioration significative statistiquement au seuil 0,025 entre les résultats du test et du retest.

- Malades soumis au placebo :

0,5 1,5 2 2,5 4 4,5 5 5 6 6 8 8 8

1,5 3 4 5 6 7,5 9,5 12

9,5 10 11 13 15 15 21,5 35,5

14 15 16 17 18,5 20 21

T = 42 Pour N = 21 T 0,025 = 59

Il y a une différence significative entre test et retest au seuil 0,025 dans le sens d'une détérioration. Il ne semble donc pas que l'effet placebo ait joué.

La comparaison des 2 échantillons d'origine par le test de Kolmogorov montre :

	PRODUIT ACTIF			PLACEBO		
Classes	Nombre	%	% cumulé	Nombre	%	% cumulé
30,75 - 39,75	8	22,5	22,5	2	7	7
39,75 - 48,75	2	5,5	28	2	7	14
48,75 - 57,75	2	5,5	33,5	4	14	28
57,75 - 66,75	2	5,5	39	3	10	38
66,75 - 75,75	4	12	51	4	14	52
75,75 - 84,75	4	12	63	1	3,5	55,5
84,75 - 93,75	3	8,5	71,5	3	10	65,5
93,75 - 102,75	5	14	85,5	2	7	72,5
102,75 - 111,75	4	12	97,5	1	3,5	76
111,75 - 120,75	0	0	97,5	0	0	76
120,75 - 129,75	1	2,5	100	3	10	86
129,75 - 138,75	0	0	100	2	7	93
138,75 - 147,75	0	0	100	1	3,5	96,5
147,75 - 156,75	0	0	100	1	3,5	100
	$n_1 = 35$			$n_2 = 29$		

L'histogramme en pourcentage cumulé montre que D = 21,5

$$D\ 0,05 = \frac{1,36}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} = 5,4$$

Donc $D > D\ 0,05$, la différence entre les deux groupes est significative, et les deux groupes ne sont pas statistiquement comparables au seuil 0,05, le groupe qui sera soumis au produit actif étant plus détérioré au départ que le groupe soumis au placebo.

EFFECTIF EN POURCENTAGE CUMULÉ

Les résultats de tous les tests concordent donc et tendent à prouver, dans les limites de seuil choisies, que le produit administré a eu une action favorable sur l'affaiblissement intellectuel. La méthode en double aveugle est une garantie d'objectivité.

Cette étude centrée sur la psychométrie montre donc que le produit en question offre un intérêt thérapeutique.

Cependant, nous voudrions insister sur le fait que ce genre de thérapeutique médicamenteuse, pour intéressant qu'il soit, ne nous semble pas représenter l'essentiel de ce qui pourrait être fait pour le type de patients auxquels il s'adresse. Sans vouloir reposer tout le problème de la sénescence, nous pensons que la conscience douloureuse de l'affaiblissement intellectuel, le sentiment pénible de l'impuissance à accomplir des tâches autrefois faciles ne jouent pas peu à entretenir, voire à accentuer les troubles neuro-psychiatriques. Une action de type psychothérapique de soutien, même superficielle, apporte souvent une aide considérable. Ces problèmes sont évidemment bien plus aigus dans le cas des patients hospitalisés ou plutôt "placés", comme ceux sur lesquels a porté l'expérimentation : en effet, quelles que soient les circonstances qui les ont amerés à l'hôpital, ils ont subi, en étant brutalement privés de leur milieu habituel, un traumatisme psychologique souvent catastrophique. La vie ensuite, dans ce milieu extrêmement particulier qu'est un service de "chroniques", accentue dans de nombreux cas ce traumatisme jusqu'à un marasme psychologique d'où le malheureux ne peut sortir sans aide, et soit se laisse progressivement dépérir, soit atteint un stade de régression navrant.

C O N C L U S I O N S

Nous avons profité de l'expérimentation d'un nouveau produit, le VIQUIDIL*, pour tenter une réflexion plus vaste sur le traitement médicamenteux des troubles dus aux artériopathies cérébrales.

Après un bref rappel des particularités anatomiques de la circulation cérébrale, nous avons essayé de rassembler les idées actuelles sur sa physiologie, en insistant sur les apports des mesures du débit par les techniques isotopiques.

Nous avons vu l'importance d'une action au niveau de la coagulation, et des plaquettes en particulier. Nous avons passé en revue les principaux vaso-régulateurs employés, leur constitution chimique et leur mode d'action.

Puis, nous avons rapporté en détail une expérimentation du Viquidil centrée sur l'aspect psychométrique, après un traitement de plusieurs mois d'une série de 22 malades, 21 autres étant soumis à un placebo. Les résultats exploités selon des méthodes statistiques permettent de conclure à une certaine action bénéfique du produit.

Nous avons terminé en replaçant ce résultat thérapeutique

(*) Desclidium, Lab. S.P.R.E.T., Départ.t Mauchant.

dans le contexte plus vaste de l'aide possible pour les sujets sénescents, et nous avons dit notre pensée qu'une telle thérapeutique médicamenteuse ne devait représenter qu'un aspect de cette aide.

VU & PERMIS D' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine Paris-Sud,

Pr. MONSAINGEON

Le Président
de la thèse,

Pr. BOUVIER

B I B L I O G R A P H I E

QUEVAUVILLIER A., SOLEIL J., SARRAZIN G., BELLOT G. - Sur la quinicine, improprement nommée Quinotoxine.
Annales pharmaceutiques françaises, 1966.

VOLFIN P. - La mitochondrie, central énergétique de la cellule.
La Recherche, Septembre 1971.

BICKEL G. - Les anticoagulants demain.
Actualités, 1972.

GAUTIET J.C., DEROUESNE C., HELD J., LHERMIITE F. - Thromboses plaquettaires expérimentales dans les artères cérébrales.
Presse Médicale, Octobre 1970.

Two in vivo studies comparing high and low aspirin dosage.
The Lancet, February 1971.

Aspirin against clotting.
The Lancet, Février 1971.

Effect of aspirin in amaurosis fugax.
The Lancet, Février 1971.

Compte rendu des rapports présentés à la Société de Neurologie, le 6 Janvier 1972.

POUMET J.J.- Physiologie de la circulation cérébrale.
Lyon Médical, 1969.

VIGOUROUX R.A.- La circulation cérébrale.
Lyon Médical, 1968.

BALDY M., MOULINIER P.P. - Débits encéphaliques régionaux, aspects physiopathologiques et thérapeutiques.
Journal des Agrégés, Février 1971.

LAZORTHES V.- Contribution à l'étude des débits sanguins cérébraux locaux. - Thèse 1967.

GERAUD J., BES A., DELPE M., MARC VERGNE J.P.- Les méthodes de mesure du débit sanguin cérébral chez l'homme. La technique au Krypton 85.
Pathologie., Biologie, 1964.

MAMO M., SEYLAZ J.- Données actuelles sur le débit sanguin cérébral.
Revue du Praticien, Novembre 1971.

AUROUSSEAU M.- Pharmacodynamie de la circulation cérébrale.
Produits et Problèmes pharmaceutiques, 1971.

HOUDART R., NICK J., CARON J.P., GUILLARD A., MAMO H.- L'insuffisance vasculaire cérébrale.
Cahiers du Collège de Médecine, 1969.

CHOTEAU P.M.- Les syndromes dépressifs liés aux états organiques pathologiques.
Journal des Sciences médicales de Lille, 1971.

NICK J.- Les dépressions de la cinquantaine révélatrices de l'insuffisance vasculaire cérébrale.
Vie Médicale, Mais 1971.